Aus dem Neurologischen Ambulatorium an der
Medizinischen Universitätspoliklinik Basel
(Vorsteher: Prof. Rob. BING)

DER HEUTIGE STAND DER ANSCHAUUNGEN ÜBER «CUSHING'SCHE KRANKHEIT»

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen medizinischen Fakultät der Universität
BASEL

vorgelegt von

Harry Plaskov
aus Chicago, Illinois (USA.)

BUCHDRUCKEREI G. HOFMAIER, BASEL · 1939

Von der medizinischen Fakultät genehmigt
auf Antrag von Prof. Rob. Bing.
Tag der Promotion: 27. November 1939

Aus dem Neurologischen Ambulatorium an der
Medizinischen Universitätspoliklinik Basel
(Vorsteher: Prof. Rob. BING)

DER HEUTIGE STAND DER ANSCHAUUNGEN ÜBER «CUSHING'SCHE KRANKHEIT»

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der hohen medizinischen Fakultät der Universität
BASEL

vorgelegt von

Harry Plaskov
aus Chicago, Illinois (USA.)

BUCHDRUCKEREI G. HOFMAIER, BASEL · 1939

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

In Dankbarkeit
meinen Eltern gewidmet

1. Die Geschichte der Krankheit
2. Das klinische Bild
3. Differentialdiagnose
4. Theorien über die Pathogenese
5. Therapie
6. Schlussfolgerungen
7. Autorenverzeichnis

Im Jahre 1932 hat HARVEY CUSHING den von ihm sogenannten „pituitary basophilism" beschrieben und den Symptomenkomplex auf das basophile Adenom des Hypophysenvorderlappens bezogen. Diese Veröffentlichung hat grösstes Interesse hervorgerufen, da die endokrinen Drüsen in den letzten Jahren im Mittelpunkt der Diskussion standen. In der Folgezeit wurde eine grosse Zahl von Beobachtungen publiziert und zur Frage der Pathogenese der Krankheit Stellung genommen. Es zeigte sich, dass viele Missverständnisse aufgetreten waren, welche zu Fehldiagnosen Anlass gaben. Es scheint daher wichtig auf die Worte CUSHINGS selbst zurückzukommen, der nicht eine klinisch scharf umrissene Krankheit hervorgehoben, sondern von dem schon seit langem bekannten und als Nebennierenrindenstörung aufgefassten „Interrenalismus" eine eigene Gruppe abgetrennt hatte, die neben dem klinischen Bild des Interrenalismus ein basophiles Adenom des Hypophysenvorderlappens aufwies. Dieses Faktum wurde von den meisten Autoren ausser acht gelassen, so dass viele Fälle als Morbus Cushing publiziert wurden, die kein basophiles Adenom aufwiesen also keineswegs die oben gestellten Bedingungen erfüllten. Das Verdienst CUSHINGS besteht nun vornehmlich in der Beobachtung eben dieser Adenome und in dem Versuche die klinischen Erscheinungen die bisher als Nebennierenstörungen aufgefasst worden waren auf andere Weise zu erklären.

Der Umstand, dass viele Autoren davon ausgehen, dass das klinische Bild für die Bezeichnung Morbus Cushing massgebend ist, hat zu Missverständnissen geführt. Das klinische Bild des pituitären Basophilismus ist aber demjenigen ausserordentlich ähnlich, das unter der Bezeichnung „genitointerrenales Syndrom" seit langem bekannt ist. Dieses Krankheitsbild war erstmalig 1910 von APERT beschrieben worden und wurde später von GALLAIS als „syndrome genitosurrenale" bezeichnet.

Durch die Publikation CUSHINGS war jedenfalls die Aerzteschaft neuerlich an dieser hormonalen Krankheit interessiert worden, so dass die vielen Berichte der letzten Jahre wohl nicht auf eine grössere Häufigkeit sondern auf eine genauere Beobachtung zurückgeführt werden können.

Diese Arbeit soll nun den heutigen Stand der Frage erörtern, wobei besonders das stark umstrittene Problem der Pathogenese besprochen werden soll.

Klinisches Bild.

Die Symptome des Morbus Cushing (M. C.) sind ausserordentlich vielfältig, aber nicht in allen Fällen in gleicher Weise ausgeprägt. Eine der konstantesten Erscheinungen ist die rasch zunehmende Fettsucht, die aber eine besondere Lokalisation aufweist. Gesicht und Nacken sind

am stärksten betroffen, Brust und Bauch etwas geringer, Gliedmassen und Gesäss bleiben immer frei. Es kommt ferner im Bereich der Haut zum Auftreten von eigenartigen dunkelroten Streifen (purplish striae — strise distensae cutis) welche hauptsächlich im Bereiche der Fettablagerungen sitzen (Bauchhaut), aber auch die anderen Körperstellen nicht verschonen. Die Streifen sind kein regelmässiges Symtom. (RAAB fand sie unter 33 in der Literatur beschriebenen Fällen 21 mal.) Es gibt dafür einige Erklärungen die alle verschiedenartige Ansichten vertreten: CUSHING hält sie für durch die Fettentwicklung gedehnte Hautstellen; dagegen spricht ihr Auftreten auf magerer Haut. SCHILLING fast sie als ein typisches Symptom der Hypophysenstörung auf; dagegen spricht sich BERBLINGER aus, da sie z. B. niemals bei Akromegalie vorkommen.

Weitere Hautveränderungen sind die starken Pigmentationen besonders im Gesicht, die Akrozyanose welche auch mit Vorliebe das Gesicht befällt. Es besteht ferner eine Neigung zu Blutungen sowohl in der Haut als auch in den Schleimhäuten (Epistaxis, Hämoptoe, Hämaturie) und auch in der Netzhaut.

Das Blutbild zeigt oft Veränderungen. Die Erythrozyten können sowohl vermehrt als auch vermindert sein, häufiger ist die Polyzythämie. Die basophilen Leukozyten können ebenso schwankende Werte zeigen. Dann findet man als Zeichen der Knochenmarksreizung das Vorkommen von Myelozyten (1—4%) im Blut (Wermer und Medvei).

Die Patienten haben ein ausgesprochen plethorisches Aussehen, das zusammen mit der Akrozyanose als charakteristisches Symptom gewertet wird. Der Blutdruck zeigt eine erhebliche Steigerung die konstant anhält. Bei ungestörter Nierentätigkeit kann die Hypertension geradezu als ein pathognomisches Zeichen angesehen werden.

Häufig findet sich eine Hypertrichose die besonders bei Frauen im Bereich des Gesichts und an den Lippen und Kinn, aber auch am Stamm ausgebildet ist, so dass ein maskuliner Behaarungstypus entsteht. Dieses Symptom, das durch eine sekundäre Nebennierenstörung erklärt wird, fehlt, wenn dieses Organ gesund ist. Jedenfalls kommt es beim M. C. nie zu jenen Graden, dass man von einem Hirsutismus sprechen müsste.

Die Störungen der Keimdrüsenfunktion äussern sich bei Frauen in Hypo- und Amenorrhoe, bei Männern in Impotenz. Der Hypogenitalismus ist aber kein regelmässiges Symptom. Ueber die anatomischen Veränderungen am Genitale sind wir bei den Frauen besser unterrichtet, als bei den Männern, bedingt durch die grössere Beteiligung des weiblichen Geschlechts. CUSHING führte 1933 die zystische Form der Follikelatresie an, eine starke Vaskularisierung des Theca interna mit Vakuolenbildung der Epithelien und Degeneration der Eizellen. Reichmann betont die Armut an Primordialfollikel und an reifen Follikeln, an Corpora fibrosa und lutea. Diese festgestellten Ovarialveränderungen werden durch eine vermehrte Bildung des Hypophysenvorderlappenhormons er-

klärt, welches nicht mit dem Harn zur Ausscheidung kommt. Die untersuchten männlichen Keimdrüsen wurden gewöhnlich unverändert gefunden. Nur MARBURG konnte eine starke Atrophie feststellen, und keinerlei Zeichen von Spermiogenese nachweisen.

Weiters kommt es zu umfangreichen Stoffwechselstörungen. Wir finden eine Hypercholesterinämie bis zu Werten von 326 mg% ferner Hyperglykämie und Glykosurie; die vorkommenden Oedeme dürften auf Arteriosklerose und arteriosklerotische Nierenveränderungen zurückzuführen sein, ebenso die gelegentlich gefundene Albuminurie. Der Grundumsatz kann sowohl gesteigert als auch herabgesetzt sein.

Ein häufiges und sehr wichtiges Symptom ist die Osteoporose. Ihr Vorkommen bei Jugendlichen muss immer an Hypophysenstörung denken lassen. Die Osteoblastentätigkeit nimmt ab, während die Resorption normal weitergeht. Als Folge davon entstehen Verbiegungen der Wirbelsäule (Kyphosenbildung) aber auch Spontanfrakturen. Der Kalkmangel tritt besonders deutlich in den Wirbeln, Rippen und in der Skapula zutage.

Weitere nicht anatomisch belegbare Symptome sind die Knochenschmerzen, Muskelschwäche Mattigkeit, die heftigen Kopfschmerzen, oft zunehmende Schläfrigkeit und schlechtes Gedächtnis. Auch über Sehstörungen verschiedener Art wird geklagt.

Die Krankheit findet sich häufiger bei Frauen, als bei Männern und befällt besonders Menschen zwischen dem 30.—40. Lebensjahr, doch kann dieser Zeitpunkt sich auch verschieben. Die Krankheit dauert Monate bis Jahre, durchschnittlich 7 Jahre (Raab). Die Kranken zeigen eine geringe Widerstandsfähigkeit gegen bakterielle Infektionen und fallen diesen oft zum Opfer. JONAS veröffentlichte eine Statistik über 73 Fälle von denen er 7 selbst beobachtet hatte und versuchte die Häufigkeit der einzelnen Symptome festzustellen. Es zeigte sich, dass in ca. 50% der Fälle die Krankheit vor dem 20. Lebensjahr begann. Störungen der Keimdrüsen fanden sich in 65%, Striae distensae in 71%, Hämorrhagien in 29%, Hautpigmentation in 22%, Hypertrichose in 63%, arterieller Hochdruck in 88,5%, Polyurie in 63% der Fälle. Ferner zeigten 46% der Patienten Polycythämie, 71% verringerte Kohlehydrattoleranz, 15% Diabetes mellitus, 73% Kalkmangel, 19% Spontanfrakturen. Atrophie des weiblichen Geschlechtsapparates wurde in 33%, Hodenatrophie in 40% der Erkrankten festgestellt. Die Sella turcica war normal in 77% und nur bei 8,4% deutlich verbreitert. Der Ausgang war in 48% ungünstig: 29% starben allein an Sepsis. Die Dauer der Erkrankung schwankte zwischen 5—20 Jahren. Die meisten (67%) lebten 5 Jahre.

Diese wenigen ausserordentlich lehrreichen Zahlen zeigen deutlich die Vielseitigkeit der Symptome und die Häufigkeit ihres Vorkommens. Das klinische Bild des M. C. ist also nicht ein einheitliches, sondern kann je nach dem Ueberwiegen eines Kardinalsymptomes verschiedenen Charakter aufweisen. Uebereinstimmend finden wir bei den einzelnen Autoren die Feststellung, dass verschiedene Symptome geradezu

pathognomonisch sind: Dazu gehört die arterielle Hypertension, Fettleibigkeit, Osteoporose, Genitalhypoplapsie und die Striae distensae. Wenn man aber bedenkt, dass das Krankheitsbild des Interrenalismus durch ähnliche Kardinalsymptome charakterisiert ist, so scheinen sich unüberwindliche Schwierigkeiten zur Auseinanderhaltung dieser beiden Krankheiten zu ergeben.

Wir finden bei den Äerzten eine verschiedene Auffassung vertreten. Eine Gruppe hält die beiden Krankheiten für klinisch identisch und lässt nur die Anwesenheit eines basophilen Adenoms oder diffusen Hyperplasie als für Morbus Chushing beweisend gelten. Für diese Gruppe wird also bei gegebenen Symptomen die Hauptaufgabe darin bestehen, dieses Adenom klinisch festzustellen wobei bei fehlen desselben die Diagnose Morbus Cushing abgelehnt wird (BAUER). Eine zweite Gruppe hält die beiden Krankheiten für sehr ähnlich, glaubt aber doch, dass auf Grund ihrer Erfahrung Differentialdiagnostische Merkmale gefunden zu haben. Die Vertreter dieser Gruppe halten noch immer an der Forderung der Anwesenheit eines Adenoms fest (Berblinger). Schliesslich gibt es eine dritte, die zur Diagnose der CUSHING'schen Krankheit nur das klinische Bild fordern und daher viele Fälle als Morbus Cushing ohne basophiles Adenom, ja sogar mit Schwund der basophilen Zellen veröffentlichten (Kraus, Voss).

Ueber einen interessanten Fall berichtete SCHEIDEGGER vor der Schweizer Pathologenvereinigung in Basel, im Jahre 1937. Er betraf einen 31 jährigen Mann, bei dem die Krankheit insgesamt ein Jahr gedauert hatte. Die ersten Symptome waren Aufgedunsensein und psychische Veränderungen; später kam es zu Adipositas, die aber nur auf dem Stamm beschränkt blieb. Im Harn war schon sehr früh Zucker und Eiweiss nachweisbar, die Werte waren sehr schwankend. Das gleiche galt für den Blutzucker der sich zwischen 170 und 470 mg% bewegte. Der Calcium-Gehalt und die Blutsenkungsreaktion waren normal.

Im Vordergrund der Erscheinungen standen die Nierenveränderungen und die Heizinsufficienz. Trotz dieses schweren Erkrankungszustandes, überstand der Patient eine interkurrente Pneumonie. Dabei wurde die erstaunliche Tatsache vermerkt, dass bei den ausgesprochen schweren pneumonischen Erscheinungen kaum eine Fieberreaktion vorhanden war, eine Tatsache die SCHEIDEGGER an eine Art Fieberunfähigkeit denken lässt. Einige Zeit später, nachdem die Pneumonie bereits vollständig zur Lösung gekommen war, kam es infolge Herzinsufficienz bei schwerer allgemeinen Stauung zum Exitus.

Der Sektionsbefund zeigte folgendes Bild: Schwere Adipositas, allgemeine Oedeme, Striae distensae cutis, rotes Vollmondgesicht, Pyodermie, Stauungsleber, Stauungsmilz, Herzerschlaffung, Schrumpfnieren, ferner starke Nebennieren Hyperplasie, starke Osteoporose der Wirbelsäule, des Beckens und Sternums, Hypophyse klein (500 mg).

Histologisches Bild: Die Hypophyse zeigte Adenome am Hinterlappen vorwiegend aus basophilen, teils auch eosinophilen Zellen be-

stehend. Zeichen bestimmter Entdifferenzierung, Infiltration der Kapsel, multiple Nebennieren Adenome, fehlende Spermiogenese mit Fibrosis Testis, Degeneration der Langerhans'schen Inseln. Die Niere zeigte eine Kombination von maligner Sklerose, Arteriosklerose mit Lipoidnephrose. Knochen: Ausgesprochene Atrophie an den Stellen wo funktionierendes Knochenmark ist; an denjenigen wo Fettmark vorhanden ist, fehlt die Porose.

Gehirn: Arteriosklerose die vorwiegend auf das Zwischenhirn beschränkt ist, Blutungen und Gangliendegenerationen.

SCHEIDEGGER deutet dieses sehr komplizierte Krankheitsbild folgendermassen: Er sieht das Hypophysen Adenom als primär an, die Nebennieren- und Gehirnerscheinungen als sekundär. Da sich der Diabetes weder durch Insulin noch Diät beeinflussen liess, hält er für diesen eine Hypophysäre oder cerebrale Komponente als massgebend. Die Hodenveränderungen führt der Autor auf die Nebennierenerkrankungen zurück, während er die Knochenerscheinungen zum Teil mit der Nierenerkrankung erklären will. Bei der nachfolgenden Diskussion wurde diese Erklärung der Osteoporose abgelehnt. VON ALBERTINI will die lokalisierte Osteoporose, die bei dem angeführten Fall vorlag mit einer Adipositas erklären, wobei gleichzeitig an den Knochenabschnitten eine persistenz, sogar eine Hypertrophie des blutbildenden Marks zu finden ist. Da die Osteoporose nicht generalisiert ist, kann sie nicht endocrin bedingt sein, sondern dürfte durch die Binnendrucksteigerung, hervorgerufen durch die Fettablagerungen, zustandegekommen sein.

Es steht jedenfalls unzweideutig fest, dass die bei Morbus Cushing gesehenen Erscheinungen auch ohne jede Veränderung der Hypophyse vorkommen können. Sie werden zurückgeführt auf pathologisch gesteigerte Funktion der Nebennierenrinde, wie sie durch Hyperplasie derselben möglich ist aber auch durch Hypernephrom bedingt sein kann.

Als Merkmale des Interrenalismus gibt BAUER an: Fettsucht von virilen Typus, Hypertrichosis, Amenorrhoe, Impotenz, plethorisches Aussehen, Erythrocytose, arterielle Hypertension, Hyperglykemie und Glycosurie, Trockenheit der Haut mit Akne, Osteoporose, rote Streifen in der Haut und ein eigentümliches psychisches Verhalten. Ferner wird beim Manne angegeben, Gynäkomastie, Hodenatrophie und Stimmbruch. Die Art der Fettsucht, nämlich die Fettanhäufung im Gesicht und in der Bauchregion ist dieselbe wie bei Morbus Cushing jedoch nicht so regelmässig vorhanden: die Hypertrichosis ist im allgemeinen stärker, als bei Morbus Cushing. Nicht beobachtet ist dagegen die Hypertrophie der Klitoris, eine ausgesprochene Vermännlichung des weiblichen Genitales welche Erscheinungen bei Hypernephromen und Nebennierenrindenhypertrophie wohl bekannt ist. Die purpurroten Streifen der Haut und die Osteoporose werden beim Interrenalismus nur ausnahmsweise gefunden, während eine erhebliche Blutdrucksteigerung bei beiden häufig ist.

Aus dem oben gesagten geht hervor, dass es klinisch kaum grundsätzliche Unterscheidungsmerkmale beider Krankheiten gibt. Wichtig

scheint die Feststellung von A. JORES der im Blut von M. C. Kranken das Melanophorenhormon in vermehrter Menge nachweisen konnte. Ferner aber auch eine Erhöhung eines noch ungenannten Stoffes, der in seinen Wirkungen dem Interrenotropen Hormon des Hypophysenvorderlappen gleicht, beurteilt nach seiner Wirkung auf die Nebennierenrinde. Es wird also wichtig sein in Zukunft die Vermehrung dieser beiden Stoffe bei Kranken mit Symptomen nach Art des M. C. zu prüfen. Sollten die Nachprüfungen die Angaben von JORES bestätigen so hätten wir ein Mittel, klinisch die beiden Krankheitsbilder des M. C. und des Interrenalismus auseinanderzuhalten.

CUSHING und HILDEBRAND haben im Urin der Kranken Follikelreifungshormon nachgewiesen. HILDEBRAND führt ausser den schon angeführten Symptomen noch zur Differentialdiagnose die folgenden klinischen Fesstellungen an, die für M. C. sprechen sollen: Kohlehydratstoffwechselstörung mit Zeichen eines insulären Diabates, Neigung zu Hypercholesterinämie, fehlende Eiweiss-Stoffwechselstörung, starke Hypophosphatämie mit geringer Hypercalzämie, Senkung des Grundumsatzes mit besonders starker spezifisch dynamischer Eiweisswirkung, unveränderte Nierenleistung und fehlende Blutmengenzunahme, schliesslich vorübergehende Polyurie und Polydipsie.

Aber nicht nur die Trennung des M. C. vom Interrenalismus macht grosse Schwierigkeiten, es kommen noch eine Reihe anderer Erkrankungen zumeist Hypophysenstörungen in Differentialdiagnose: vor allem die Dystrophia adiposogenitalis, für welche aber eine sich über den ganzen Körper verteilende Fettsucht, primär einsetzende Rückentwicklung der Sexualfunktion, verbunden mit dem Rückgang der sekundären Geschlechtsmerkmale charakteristisch ist. Das sehr selten vorkommende Thymuskarzinom kann ähnliche Erscheinungen wie der M. C. machen; zeigt aber zum Unterschied vom M. C. einen sehr progredienten Verlauf und diabetische Stoffwechselstörungen, dagegen fehlen die Striae distensae und die Osteoporose.

Pathogenese.

Nicht nur über die Klinik und Diagnose herrschen die verschiedenen Ansichten, sondern auch über die Pathogenese deren genaue Erforschung bis heute nicht gelang.

CUSHING selbst hat alle Störungen bei dem von ihm beschriebenen Krankheitsbild so erklärt, dass im Uebermass gebildete Hormone der Hypophyse auf das Zwischenhirn einwirken. Für diese Ansicht spricht die Beobachtung, dass alle Symptome des M. C. ohne jede Nebennierenveränderungen vorkommen können, so dass sowohl ein primärer als auch sekundärer Interrenalismus dabei ausgeschlossen werden kann. Damit bekämen die basophilen Adenome der Hypophyse die führende Rolle beim pathogenetischen Geschehen. Andere Autoren erblicken in der Zunahme der basophilen Zellen ebenso wie in der Adenombildung ein sekundäres Ereignis.

BAUER und RAAB neigen zur Ansicht, dass ein sekundärer Interrenalismus vorliege, der durch vermehrte Ausschüttung des interrenotropen Hormons des Hypophysenvorderlappens zustande komme. Diese Annahme wurde durch die früher beschriebenen Untersuchungen von JANES bestätigt, der eine Vermehrung dieses Hormons im Harn feststellte. Die gelegentlichen Erfolge mit Röntgenbestrahlung der Hypophyse sprechen ebenfalls zugunsten des hypophysären Ursprungs dieser Fälle von sekundärem Interrenalismus.

Es wird allerdings bezweifelt, ob die übermässige Bildung des interrenotropen Hormons durch die basophilen Zellen geschieht, weil Nebennierenhypertrophie auch bei Akromegalie eosinophilem Adenom vorkommt. Ferner werden nicht in allen Fällen, die Cushing'sche Symptome aufweisen, basophile Adenome gefunden. Schliesslich muss man bedenken, dass die gleichen Symptome auch ohne jede Hypophysentumoren z. B. bei Thymuskarzinomen gefunden worden sind. Es wird aber zugegeben, dass zumindest ein partieller Hypopituitarismus bei der C. Krankheit besteht, denn er führt ja zur Nebennierenrindenhypertrophie; ein Teil der Symptome allerdings dürfte durch Interrenalismus hervorgerufen sein. Der primäre also durch Nebennierenstörung hervorgerufene Interrenalismus scheint den Hypophysenvorderlappen in keiner Weise zu verändern.

Noch schwieriger wird das Problem angesichts der Beobachtung von DE JONGH, der einen klinisch und histologisch genau untersuchten Fall beschreibt, welcher alle typischen Smyptome des M. C. aufwies und bei dem weder an der Nebenniere noch an der Hypophyse welche in Serienschnitten untersucht worden war, etwas pathologisches gefunden wurde. Diese Beobachtung spricht für die Behauptung BAUERS, dass es interrenale Ueberfunktionszustände gebe, ohne dass pathologisch-anatomische Befunde vorliegen müssen. Als weiteren Beweis dieser Ansicht kann man die Beobachtungen eines Chirurgen anführen, der bei einer Reihe von Frauen mit Amenorrhoe und Hypertrichose die Nebennieren operativ freilegte und obwohl er diese normal vorfand, eine von ihnen exstirpierte worauf die Hypertrichose verschwand und die Menstruation wiederkehrte.

Eine diffuse Hyperplasie der basophilen Zellen mit Einwanderung aus dem Vorder- in den Zwischen- und Hinterlappen, die man allenfalls auch als pituitären Basophilismus bezeichnen könnte, wird so häufig und unter so verschiedenen Umständen gefunden, dass man nach BAUER dieser Hyperplasie kaum eine Bedeutung für das Zustandekommen des klinischen Bildes des Interrenalismus zuschreiben kann, obwohl er bei arteriellem Hochdruck und bei Fettsucht häufig zu verzeichnen ist.

E. KRAUS beschreibt einen charakteristischen Fall von M. C., bei dem nicht nur kein basophiles Adenom der Hypophyse, sondern geradezu ein auffallender Schwund der basophilen Zellen zu verzeichnen war. Der Autor denkt daher an einen zerebralen vielleicht mesencephalen Ursprung dieser Erkrankung und hält die basophilen Adenome im Verlauf der C. Krankheit als eine sekundäre Erscheinung von kompensatorischem

Charakter. Dieser Auffassung schliesst sich VACLAV an, veranlasst durch eine Reihe von klinischen Beobachtungen.

Interessant sind auch die Befunde von CROOKE der in Fällen von Interrenalismus eine hyaline Umwandlung der basophilen Zellen mit Verminderung und Schwund der Granula vorfand. Von den 12 Patienten betrafen 6 basophile Adenome des Hypophysenvorderlappens, 3 Thymustumoren und 3 Tumoren der Nebennierenrinde. Zum Vergleich untersuchte er 350 wahllos zusammengestellte Hypophysen unter denen nur 9 eine geringgradige hyaline Veränderung zeigten. Die Zellen welche die basophilen Adenome zusammensetzten zeigten die Veränderungen nicht; ebenso fehlte die hyaline Umwandlung bei eosinophilen Adenomen, bei Hypertension etc., so dass man sie als für Interrenalismus charakteristisch bezeichnen kann. Diese Deutung von Crooke wird von BAUER nicht geteilt, der die hyalinen Zellveränderungen nicht als ursächlichen Faktor anerkennt, sondern in diesen Fällen einen gemeinsamen Ueberfunktionszustand der Nebennierenrinde also einen primären oder sekundären Interrenalismus für massgebend hält, der dann die Auswirkungen auf die Hypophyse mit sich bringt, die sich z. B. in hyalinen Veränderungen manifestieren.

Auch KRAUS glaubt, dass diese hyaline Umwandlung der basophilen Zellen für die Pathogenese des M. C. keine besondere Bedeutung besitzen dürfte. Er gibt ferner der Meinung Ausdruck, dass das basophile Adenom der Hypophyse die gonadotrope Wirkung der Mutterzellen nicht zu besitzen scheint, denn Implantationsversuche mit einem basophilen Adenom eines typischen CUSHINGkranken bei infantilen weiblichen Mäusen verliefen vollkommen negativ. Diese Feststellung macht die beim M. C. trotz der Vermehrung der basophilen Zellen vorhandene Herabsetzung der Geschlechtsfunktion eher verständlich.

Berblinger kommt zu der Auffassung, dass es sich beim M. C. sowohl bezüglich der basophilen Adenome wie der selteneren starken diffusen basophilen Vermehrung im Hypophysenvorderlappen nicht lediglich um sekundäre Hypophysenreaktionen handelt, sondern dass ein primärer pathologischer Prozess vorliegen dürfte, von dem aus über den Weg der Nebennieren Erscheinungen ausgelöst werden, die als interrenale Symptome bekannt sind. Da deren sekundäre Form von der primären vielfach kaum zu unterscheiden ist, sollen künftig hin alle einschlägigen Beobachtungen klinisch und soweit möglich auch morphologisch aufs Sorgfältigste untersucht werden. Manche Autoren wollen in der C. Kr. eine polyglanduläre hormonale Störung sehen. TESSERAUX hat aus einer Zusammenstellung von 50 verschiedenen Sektionsbefunden aus der Literatur entnommen, dass beim M. C. fast alle Blutdrüsen mitbeteiligt waren, weshalb er die Krankheit als polyglandulär bedingt auffasst, wobei allerdings in mehr als der Hälfte der Fälle ein basophiles Adenom vorlag.

Für diese Annahme lassen sich die Beobachtungen von VOSS und LENDVAI anführen. Beide stellen Beziehungen zu den Epithelkörperchen

fest und vermerken, dass bei Hypophysenstörungen wiederholt Epithelkörperchenadenome vorgefunden wurden. LENDVAI konnte bei einem 19 jährigen Mädchen mit M. C. durch Zufuhr von Parathyreoidea kombiniert mit Kalk einen überraschenden Erfolg erzielen. Er glaubt, dass sicher auch eine Hypoparathyreose vorliegt und fordert, durch therapeutische Versuche eine weitere Bestätigung dieser Annahme bei ähnlichen Fällen zu suchen.

Eine Sonderstellung nimmt JAMIN ein, der das ganze Krankheitsbild des M. C. als eine hypophysäre Plethora darlegt. Es ist der Ausdruck einer endokrinen Mehrleistung der Adenohypophyse, die von den Auswirkungen des Wachstumhormons abzutrennen ist. „Die Mehrleistung äussert sich als Erfolg einer der bremsenden Rückwirkung entzogenen, übermässigen hypophysären Anregung untergeordneter Einordnungsdrüsen, wobei insbesondere die Nebenniere, Hypophysenhinterlappen und die Epithelkörperchen beteiligt sind und sich die Erscheinungen in einem die ganze Körperverfassung in Gestalt und Leistung schwer veränderten polyglandulären Kreis abspielen". Es ist nach Ansicht von JAMIN wahrscheinlich, dass diese endokrine Mehrleistung von einer adenomatösen oder diffusen Vermehrung der basophilen Elemente der Adenohypophyse ausgehen.

Zur Erklärung der einzelnen Symptome wurde bisher folgendes festgestellt:

Als vollkommen unklar in der Entstehung muss die Fettsucht beim basophilen Adenom angesehen werden. Cushing selbst ist der Ansicht, dass die auf den Fettstoffwechsel einwirkenden Zentren am Boden des Diencephalon beeinflusst werden. Raab meint, dass die Lipoitrinbildung gestört sei, d. i. ein Hormon der Hypophyse, welches auf nervösem Weg zirkulierendes Fett zerstört. Es ist aber schwer erklärbar, warum es zu einer Fettsucht von so eigeartiger Lokalisation kommt, die sich gerade von der pathologischen Fettanhäufung bei der Dystrophia adiposogenitalis unterscheidet und von dieser genetisch sicher verschieden ist. Bei der Dystrophia adiposogenitalis in ihrer hypophysären Unterform liegt jedenfalls eine Unterfunktion der Hypophyse vor, beim basophilen Adenom aber ein partieller Hyperpituitarismus.

Als Erklärung für den Hochdruck wird von CUSHING eine Einwanderung von basophilen Zellen in den Hypophysenhinterlappen angegeben. Verschiedene Nachuntersuchungen haben diese Ansicht zumindest teilweise bestätigt. MEESEN fand, dass eine solche Einwanderung ausserhalb des M. C. bei essentieller Hypertonie und Eklampsie verstärkt auftritt und wahrscheinlich in Schüben vor sich geht. Diese Erscheinung will er mit dem ebenfalls in Schüben eintretenden Blutdruckerhöhung in Zusammenhang bringen. Dagegen sieht man bei Hypotonie z. B. im Verlaufe eines Morbus Addision nach anfänglich überstürzter Zellregeneration eine Degeneration und Schwund dieser Elemente in der Neurohypophsye auftreten. Aus den vorliegenden Befunden wird auch ein Einfluss dieser Vorgänge auf die Gestaltung

des normalen Blutdrucks abzuleiten sein. Die Einwanderung beginnt im 20.—30. Jahr. Hiemit würden die schubweise eintretenden Blutdruckserhöhungen Jugendlicher übereinstimmen.

Mit dieser Erklärung deckt sich KYLIN'S Beobachtung zweier Fälle. Bei einem handelt es sich um eine Frau mit Hypertonie, Adipositas, Hyperglykämie im Anschluss an die Menopause aufgetreten. Der Verfasser will aus der Aehnlichkeit der Erscheinungen eine Beziehung zwischen Klimakterium und Hypophyse herstellen. Im Gegensatz dazu stand ein zweiter Fall mit allen Zeichen der Simmondschen Krankheit, Hypotonie und niedrigen Blutzuckerwerten. Die Autopsie ergab Mangel von basophilen Zellen im Hypophysenvorderlappen bei Ueberwiegen der Eosinophilen. Die Nebennieren zeigten keine Veränderungen. Die essentielle Hypertonie scheint also durch hypophysäre Ueberfunktion bedingt zu sein.

Eine Erklärung für die Striae distensae wird von Schilling zu geben versucht. Er kommt zu dieser Auffassung auf Grund von Beobachtungen an 2 männlichen Patienten, die beide blaurote Striae distensae aufwiesen. Nur bei einem der beiden gelang es eine der Schwangerschaft analoge Ueberdehnung der Haut anzunehmen, da starke eigenartig verteilte Fettsucht bestand, während der andere Patient fast kachektische Magersucht zeigte. Der Versuch, die beiden Fälle synthetisch und analytisch zu klären, führte zu der Folgerung, dass Striae distensae ein wichtiges Allgemeinsymptom für die Hypophysenvorderlappenhyperfunktion der verschiedensten Art sind und mit allem Vorbehalt daher nach der besonders starken Entwicklung beim C. Syndrom auf die basophylen Zellen, vielleicht auch auf die Hauptzellen bezogen werden müssen. Er geht sogar soweit, in diesem Symptom ein differentialdiagnostisches Hilfsmittel gegen jene Fälle von C. Syndrom zu sehen, deren Erscheinungen durch andere Krankheiten (z. B. Nebenniere, Thymus) zustandekommen.

Die Osteoporose wird mit als sicher angenommenen Beziehungen zwischen Hypophyse und Epithelkörperchen erklärt. Es dürfte dabei eine Unterfunktion der Nebenschilddrüse das Zustandekommen dieser Erscheinung bedingen.

Der vermehrte Haarwuchs wird verschieden beurteilt. Während ihn die einen in Beziehung zu den Keimdrüsen bringen, ist JOSEFSON der Ansicht, dass es sich um Hypophysenhypofunktion handle und empfiehlt daher schon seit langem Hypophysenpräparate bei vermindertem Haarwuchs auch bei Menschen mit anscheinend gesunder Hypophyse. Er hält die basophilen Zellen für die Hauptfaktoren. Die Einwendung, dass die Hormone für den Haarwuchs in den Nebennieren gebildet werden, dürfte nach der Beobachtung an operativen Fällen unmotiviert sein. Neumann sah 6 Frauen mit viriler Behaarung, die eine vermehrte Hypophysenvorderlappen-Hormonausscheidung zeigten. Diese Frauen hatten aber auch andere Merkmale von endokrinen Störungen. Die meisten Autoren aber halten an der seit längerer Zeit bestehenden

Auffassung fest, dass der Nebenniere die hauptsächliche Bedeutung für den Haarwuchs zukommt, indem sie sich auf die vermehrte Behaarung bei Tumoren oder anderer Störungen dieser Organe berufen.

Die Störungen der Sexualsphäre erklären sich aus den Veränderungen an den Keimdrüsen, die besonders bei den Frauen wiederholt beschrieben wurden. Die Erklärung für das Zustandekommen dieser Keimdrüsenstörungen ist allerdings sehr schwierig.

An dieser Stelle sei eine sehr interessante Auffassung vermerkt, die von RAAB stammt, der das Wesen der Alterskomplikationen mit dem basophilen Element der Hypophyse und in einer Korrelation zu den anderen hypophysären Zellarten bringt. Er stellt dabei eine Analogie zum M. C. her, von dem viele Symptome allerdings in sehr abgeschwächtem Ausmass bei den Alterserscheinungen anzutreffen sind. Zu diesem Komplex von Erscheinungen gehört der Fettbauch der Alternden, die Arteriosklerose mit Hochdruck, der Elastizitätsverlust und die Atrophieerscheinungen der Haut, die senile Osteoporose und Kyphose, das Erlöschen der Sexualfunktion, der Bartwuchs der postklimakterischen Frauen, dann schliesslich die Hinfälligkeit der sogenannten Altersschwäche, die Abnahme der geistigen Vollwertigkeit und der senile Diabetes.

Wenn man berücksichtigt, dass die basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens schon normalerweise gegenüber den anderen Hypophysenelementen immer mehr in den Vordergrund treten und dass sie gerade beim Bestehen von Fettleibigkeit, Hochdruck und auch seniler Osteoporose besonders stark vermehrt anzutreffen sind, so scheinen sie eine wesentliche Bedeutung für das Auftreten der genannten Erscheinungen zu besitzen. In Anlehnung an die freilich keineswegs korrekte Bezeichnung „Pubertätsdrüse" für die Zwischenzellen des Hodens, könnte man also die basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens gewissermassen als eine „Senilitätsdrüse" bezeichnen. Im Alter dürfte es zu einer funktionellen Umstellung des Hypophysen-Nebennierenapparates kommen, wodurch ein Teil der Alterskrankheiten zu erklären wäre (Raab).

Zum Schluss sei hier eine interessante Feststellung vermerkt, auf die PUECH besondere Aufmerksamkeit lenkte. Der französische Autor hebt nämlich hervor, dass er sehr wenig Erfahrungen mit der CUSHINGschen Krankheit hat, da sie nur höchst selten in Frankreich zur Beobachtung kommt. Die gleiche Tatsache wurde auch in der Schweiz vermerkt. Vergleicht man ferner die Berichte über diese Krankheit aus Europa und Amerika, findet man, dass sie in Europa viel seltener gefunden wird. Allerdings fehlen noch ausführliche Statistiken über diese Häufigkeit. Es bleibt abzuwarten, ob nicht Untersuchungen in dieser Richtung eine gewisse Klärung in bezug auf die Pathogenese zur Folge hätten.

Therapie.

Die Therapie des M. C. ist heute noch sehr problematisch. Es wurden die verschiedensten Mittel und Massnahmen versucht und auch

gelegentlich Erfolge erzielt. Ein in jedem Fall wirksames Heilmittel besitzen wir jedoch bis heute nicht.

Die Röntgentiefenbestrahlung scheint mehrfach von Nutzen gewesen zu sein. Es wurden dadurch zumindest die subjektiven Beschwerden wesentlich gebessert und auch die Osteoporose günstig beeinflusst (Jamin). Hildebrand schlägt die Freilegung der Nebenniere vor, wobei die Indikationsstellung aber sehr streng vorzunehmen ist. Sollte dieses Organ tumorfrei gefunden werden, dann sind beide Nebennieren zu entnerven und eine zu exstirpieren. Diese Operation stellt allerdings einen sehr erheblichen Eingriff dar.

Weiters wurden diätetische Massnahmen, kochsalzfreie Kost und Thyreoidinbehandlung empfohlen. Verschiedene Kombinationen von Präparaten endokriner Drüsen haben sich manchmal als günstig, in andern Fällen aber als erfolglos erwiesen. HEGEDÜS konnte bei einem Mädchen von 19 Jahren mit hohen Dosen von Ovarialpräparaten die subjektiven Beschwerden und die Amenorrhoe bessern. LENDVAI brachte bei einem Mädchen Beschwerden und alle Symptome ausser Kyphose, Hängebrüste und Striae zum Schwinden, indem er Kalzium und Parathyreoidea verabreichte, nachdem sich Schilddrüsen und Ovarialpräparate als wirkungslos erwiesen hatten. Der Erfolg dieser Therapie soll verblüffend gewesen sein.

SCHILLING konnte bei einem Fall durch parenterale Zufuhr von Hypophysenhinterlappenhormon Besserung erzielen. JONAS und andere hatten aber bei keiner Art von Drüsentherapie Erfolge gesehen.

Weitere vorgeschlagene Mittel sind Calcium, Phosphor, Ergosterin und Höhensonnenbestrahlung.

Am ehesten scheint die Röntgentiefenbestrahlung wirksam zu sein, wobei man nebenbei Versuche mit den verschiedenen Hormonpräparaten machen soll. Eine individuelle Betrachtungsweise jedes Falles wird aber dabei notwendig sein.

Schlussfolgerungen.

Das von CUSHING beschriebene Krankheitsbild verlangt zur Diagnose neben dem seit langem mit Interrenalismus bezeichneten Erscheinungen das Vorhandensein eines basophilen Ade..oms der Hypophyse. Die CUSHING'sche Krankheit kann aber nicht allein durch eine Hypophysenstörung erklärt werden, sondern es dürften auch andere endokrine Drüsen zumindest Nebennieren, Keimdrüsen und Epithelkörperchen eine grosse Rolle spielen. Die Aetiologie scheint also nicht einheitlich zu sein. Die Krankheit befällt vornehmlich Frauen in jüngeren Jahren und nimmt einen progredienten Verlauf, der nur in den wenigsten Fällen therapeutisch beeinflussbar ist. Die wichtigsten klinischen Er-

scheinungen sind Fettsucht, Störungen von Seiten der Keimdrüsen, Striae distensae, Hypertrichose, Stoffwechselstörungen, Osteoporose, Aenderungen des Blutbildes nnd Hypertension.

Das Krankheitsbild ist sowohl in klinischer, als auch pathogenetischer und therapeutischer Hinsicht noch sehr unklar.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, Herrn Prof. Dr. Bing sowohl für die Anregung dieser Arbeit, als auch für deren Förderung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Autorenverzeichnis

Bauer J., Was ist die Cushing'sche Krankheit? Schweiz. med. Woch. II. 1936.

Berblinger, Zur Kenntnis der C. Krankheit. Med. Klinik N. 27, 28, 29, 1936.

Cushing H., The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations. Hopkin's Hosp. Bull. Co. p. 137, 1932.

Cushing H., Further notes on pituitary basophilism. J. Americ. med. ASS. 99, p. 281, 1932.

Cushing H., Dyspituitarism: 20 years later. Arch. für innere Med. 51, S. 487, 1933.

Erhard & Kittel, Behandlung hypophysärer Störungen durch Hypophysenimplantation. Zeitschr. f. klin. Med. 1937, Bd. 132.

Falta W., Die Erkrankungen der Blutdrüsen im Handbuch der inneren Medizin von Bergmann und Stähelin. Berlin 1924, IV./II S. 1259.

Hildebrand, Zum basophilen Hypophysenadenom C. Wiener klin. Woch. 1935. N. 27.

Hegedüs K., Ein Fall von C. Kr. Orv. Hetil. 1934, S. 311.

Jonas V. M. C., Morbus C. referiert in Fortschritte der Organotherapie 1936/1.

Josefson & Bergstrand, Basophiles Hypophysenadenom mit C. Syndrom. Nord. med. Tidskr. 1934, p. 1277.

Jedlicka V., M. C. und basophiles Adenom der Hypophyse. Zentralbl. f. Neur. 87, S. 450, 1938.

Jamin F., Die hypophysäre Plethora. Münchn. med. Woch. 1934, N. 28/29.

Kraus E., M. C. und basophiles Adenom. W. klin. Woch. 1937, N. 15.

Kylin E., Ueber 2 Fälle, die geeignet sind die Bedeutung der Hypophyse für die Blutregulierung zu erhellen. Arch. f. kl. Med. 1935, N. 178.

Lendvai, Ein Fall von C. S. symptomfrei nach Parathyreoideabehandlung. W. kl. Woch. 1936, N. 24.

Meesen H., Zur Pathologie der Hypophyse. Beitr. f. path. Anatomie 1935, N. 95.

Mc Lean, Pituitary tumors. Handbuch der Neurologie von Bumke-Förster 1936.

Menzel, Zur Pathogenese der C. Kr. Zeitschr. f. kl. Med. 1937, S. 565.

Neumann, Virilismus, ovarielle Funktionsstörungen und Hypophysen VL Hormonausscheidung. W. klin. Woch. 1934, N. 36.

Raab W., Zur Symptomatologie des M. C. W. kl. Woch. 1934, N. 34.

Raab W., Analogien zwischen gewissen Alterserscheinungen und der C. K. W. Kl. W. 1936, N. 4.

Raab W., Hypophysäre Stoffwechselerkrankungen, W. kl. Woch. 1935, N. 49.

Schimmelpfeng, Ueber das oligosymptomatische C. Syndrom. Med. klin. 1937, N. 45.

Schilling, Striae distensae als hypophysäres Symptom. Med. Welt 1936, N. 6, 7, 8.

Schilling, C. Kr. und ihre Behandlung. Med. Welt 1936, N. 3.

Spaniermann, C. S. und Hypertonie. W. kl. Woch. 1936, N. 7.

Tesseraux H., Zur Kasuistik und Pathologie d. C. Kr. Endokrinologie 18. 1937.

Teel H. M., Basophilic adenoma of the hypophys. with associated plurigland. Syndrom, report of a case. Arch. of Neur. 26, 1931.

Voss G., Morbus C. Fortschr. d. Neur. 9, S. 213, 1937.

Scheidegger, Zur Kenntnis der Cushing'schen Krankheit. Sonderabdruck aus der Schweiz. Med. Wochenschrift, 67, 1937, N. 38, S. 912.

Puech P. Les Tumeurs d'hypophyse. Annales d. therapie biologique N. I du 15 Oct. 1934, page 31.